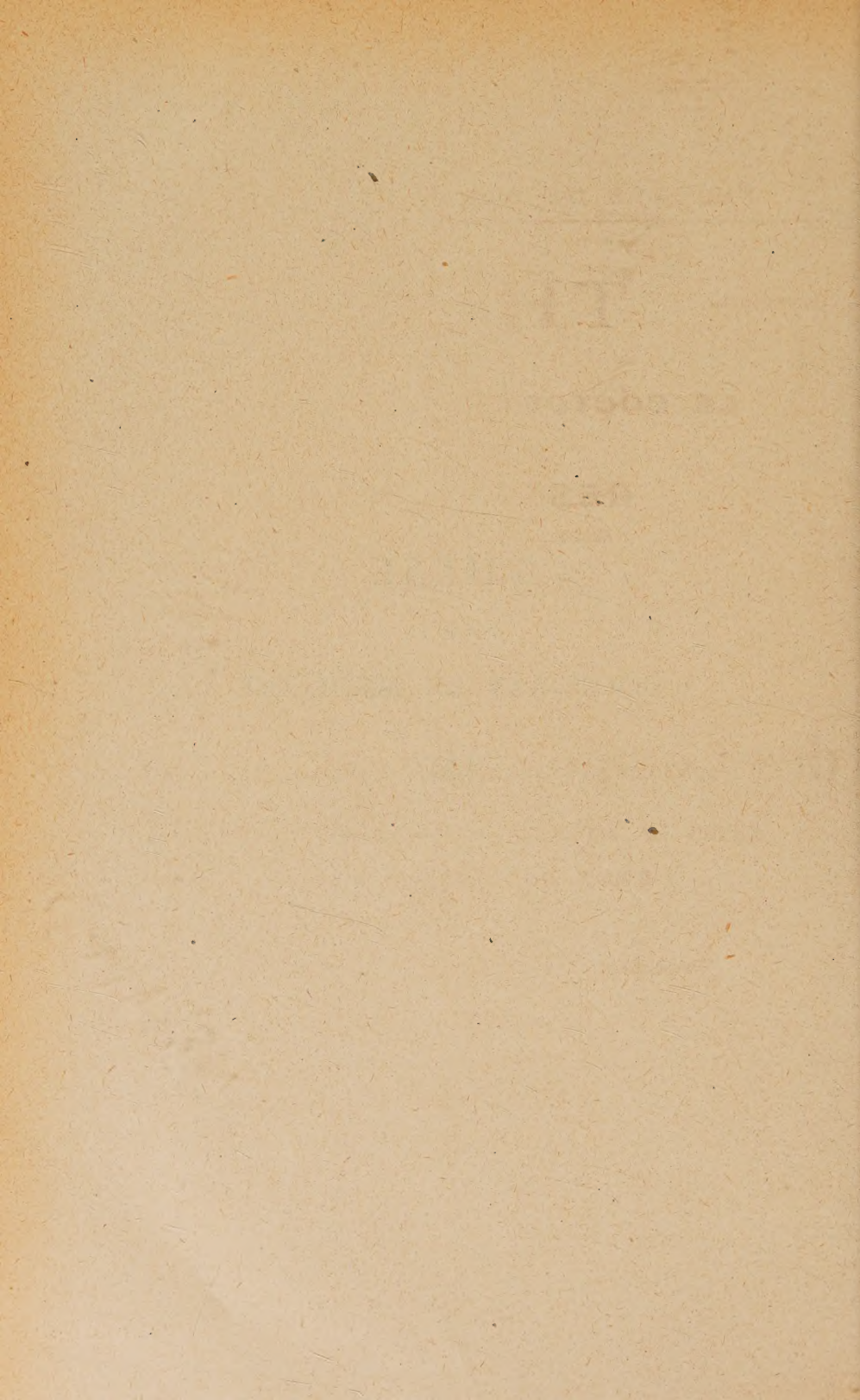


THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE





FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

RESTOUX, RENÉ

Né le 22 Janvier 1898 à Sceaux (Seine)



CHOIX

des Composés bismuthiques

dans le Traitement de la Syphilis

d'après leur élimination urinale



Président : M. JEANSELME, Professeur



PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, Boulevard Saint-Germain, 93

—
1924

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	JEANSELME.
Clinique des maladies infectieuses	GULLAIN
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI Patholog. médicale.
 ALGLAVE Patholog. chirurg.
 AUBERTIN .. Patholog. médicale.
 BASSET Patholog. chirurg.
 BAUDOIN Patholog. médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIERN . Chimie biologique,
 BRANCA Histologie.
 BRULE Patholog. médicale.
 BUSQUET Pharmacologie et
 matières médi-
 cales.
 CADENAT Patholog. chirurg.
 CHAMPY Histologie.
 CHIRAY Patholog. médicale.
 CLERC Patholog. médicale.
 DEBRE Hygiène.
 I. de JONG ... Anatomie pathol.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECAILLE Ostétrique.
 FIESSINGER .. Patholog. médicale.
 FOIX Patholog. médicale.
 GARNIER Patholog. expérím.
 HARVIER Patholog. médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 JOYEUX Parasitologie.

MM.

LABBE (Henri). Chimie biologique,
 LARDENNOIS Patholog. chirurg.
 LE LORIER .. Ostétrique.
 LEMAITRE ... Oto-rhino-laryng.
 LEMIERRE ... Patholog. médicale.
 LEVY-SOLAL . Ostétrique.
 LHERMITTE . Patholog. mentale.
 LIAN Patholog. médicale.
 MATHIEU Patholog. chirurg.
 METZGER ... Ostétrique.
 MOCQUOT ... Patholog. chirurg.
 MONDOR Patholog. chirurg.
 MOURE Patholog. chirurg.
 MULON Histologie.
 PHILIBERT .. Bactériologie.
 RIBIERRE ... Patholog. médicale.
 ROUVIERE ... Physiologie.
 RICHEL Fils . Anatomie.
 STROHL
 TANON Patholog. médicale.
 Pharmacologie et
 matières médi-
 cales.
 TIFFENEAU .. Ostétrique.
 VAUDESCAL . Ostétrique.
 VERNE Histologie.
 VILLARET ... Patholog. médicale.
 WELTER Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

CAMUS Physiologie.
 GOUGEROT .. Patholog. médicale.
 GUENIOT ... Obstétrique.

MM.

RETTERER .. Histologie.
 ROUSSY Anatomie pathol.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE A TITRE PERMANENT

MM.			MM.
AUVRAY	Clinique	chirurg.	LÆPERClinique médicale.
CHEVASSU . . .	Clinique	chirurg.	OMBREDANNE . . .Clinique chirurg.
LAIGNEL-			infantile.
LAVASTINE	Clinique	médicale.	PROUSTClinique chirurg.
	infantile.		RATHERYClinique médicale
LEREBoullet . .	Clinique	médicale.	SCHWARTZ . . .Clinique chirurg.
LERI	Clinique	médicale.	TERRIENClin. ophtalmolog.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agrége	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mu- tilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N... ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD .	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE DOCTEUR JEANSELME

Professeur de Clinique des maladies cutanées
et syphilitiques.

A M. LE DOCTEUR LACAPERE
Mon Maître à Saint-Lazare (Internat).

Hommage
de mon respectueux dévouement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
(Externat)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WALTHER.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TUFFIER.
M. LE DOCTEUR TOUPET.
M. LE PROFESSEUR CARNOT.
M. LE DOCTEUR BAUDET.
M. LE PROFESSEUR TEISSIER.
M. LE DOCTEUR MILIAN.
M. LE DOCTEUR POULARD.
M. LE PROFESSEUR Léon BERNARD.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADENAT.
M. LE DOCTEUR RUDAUX.
M. LE DOCTEUR MOUCHET.
M. LE DOCTEUR Jules RENAULT.
M. LE PROFESSEUR SEBILEAU.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
POUPARDIN, Georges LEVI, GALLIOT.

A MON EXCELLENT CAMARADE BUGÉARD,
Interne en pharmacie des Hôpitaux.

AVANT-PROPOS

Malgré les expériences de Balzer, l'introduction du bismuth dans la thérapeutique de la syphilis ne remonte véritablement qu'aux travaux de Sezerac et Levaditi.

Ces auteurs, en effet, partant de l'idée spirillicide du bismuth émise par Robert et Santon, en 1916, expérimentèrent un tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble en suspension aqueuse, puis huileuse. Ils démontrèrent que ce sel est actif sur la sipirillose spontanée des poules et sur la syphilis expérimentale du lapin.

Le 1^{er} août 1921, ils informaient l'Académie des Sciences des résultats très encourageants qu'ils avaient obtenus sur des syphilis primaires humaines.

La preuve expérimentale du rôle tréponémicide du bismuth était faite.

Il restait à faire l'épreuve clinique et sérologique.

Ce furent MM. L. Fournier et Guénot qui, sur une vaste échelle, continuèrent l'expérimentation et fixèrent les doses thérapeutiques curatives.

Et avec une rapidité — comme peut-être il n'est pas d'exemple dans l'histoire des médicaments — le

bismuth s'affirma aux yeux de tous les syphiligraphes, et bientôt de tous les médecins, comme un antisypéctique de choix.

Les premiers résultats cliniques ont été aussi le point de départ de nombreuses recherches en vue de déterminer sous quelle forme le bismuth serait plus efficace et mieux toléré.

De là sont nées plusieurs préparations qui ont été abandonnées. Mais il en est apparu de nouvelles, si bien qu'actuellement le bismuth — agent thérapeutique de la syphilis — se présente au médecin sous des formes pharmaceutiques très variées, et sous des appellations commerciales si nombreuses qu'il paraît difficile d'y trouver une indication thérapeutique quelconque.

INTERET DE L'ELIMINATION DU BISMUTH DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

Tous les sels présentés sont d'ailleurs accompagnés des résultats d'une expérimentation animale et humaine qui en vante les parfaites qualités.

Il n'était jusqu'alors que les sels solubles dont la toxicité avait paru trop élevée pour permettre leur emploi habituel.

Mais des auteurs récents considèrent — peut-être avec raison — que cette toxicité est toute relative : il suffit d'employer des doses suffisamment faibles pour ne pas observer d'accidents, l'action thérapeutique restant la même.

L'expérimentation sur la spirillose des poules serait même en faveur des composés solubles, quant à la rapidité d'action.

En somme, au double point de vue expérimental et clinique, tous les composés bismuthiques employés actuellement se valent à peu près.

Cette action du bismuth, on la constate; on l'explique mal.

Dalché et Villejean, Levaditi considèrent que, introduit dans l'organisme, le métal des composés bismuthés injectés peut contracter avec les matières protéiques une combinaison soluble dans un excès d'albumine. De cette façon, une absorption lente, mais continue de bismuth peut se produire.

Ce serait la forme organique active du bismuth, quelque soit la forme sous laquelle il ait été injecté.

Mais sous quelles influences le métal se libère-t-il du complexe injecté ? Pour quelles raisons se transforme-t-il en bismuth organique ? Combien de temps après l'introduction dans l'organisme, et avec quelle rapidité s'opère cette assimilation ?

On l'ignore presque complètement.

On sait que le bismuth se fixe dans la plupart des viscères : sous forme métallique ou organique ? On ne pourrait le dire.

On sait aussi qu'il s'élimine par plusieurs voies : le rein, les glandes salivaires, le tube digestif ; on en a retrouvé également dans la bile et la sueur. Et cette élimination est, à vrai dire, le seul moyen de contrôle indirect de la transformation du bismuth dans l'économie.

C'est le seul témoin — avec la recherche directe dans le sang, qui n'est pas praticable couramment — de son passage dans la grande circulation.

L'étude du rythme de l'élimination permet de mesurer indirectement le rythme de l'inhibition de l'organisme par le produit injecté et de régler les injections de façon à obtenir l'imprégnation continue, tout en évitant l'accumulation.

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION
DE L'ELIMINATION URINAIRE
DES SELS DE BISMUTH

Par le tube digestif, le bismuth s'élimine surtout au niveau du gros intestin — et selon Pautrier — à l'état d'indoxylsulfate. Par les glandes salivaires — et cette voie d'élimination est connue depuis les expériences de Dubinski — c'est à l'état de sulfocyanate que s'échapperait ce métal.

Enfin par la voie rénale, le bismuth apparaîtrait dans l'urine sous forme de phénylsulfate qui secondairement se change en sulfure de bismuth.

Quoiqu'il en soit, c'est l'urine seule qui permet pratiquement les examens en série nécessaires.

C'est pour cette raison — qu'après la plupart des précédents auteurs — nous l'avons utilisée à l'exclusion des autres véhicules d'élimination.

Si l'on recherche les résultats obtenus avant nous dans cette importante question, on constate qu'ils sont peu nombreux, souvent imprécis, et qu'ils se contredisent parfois.

Sans nous étendre sur les affirmations de Bergeret et de Mayençon qui, à l'aide d'un réactif sensible à 1/240.000, considèrent que le sous-nitrate de bismuth ingéré même en une seule fois à la dose de 0 gr. 50 passe abondamment dans les urines dès le lendemain,

nous voyons que récemment Bideaux, dans sa thèse, est déjà beaucoup moins affirmatif.

Il ne s'occupe que des phénomènes d'intoxication, mais conclut qu'il faut se trouver en présence de causes spéciales pour la provoquer : Doses massives de sous-nitrate, avec lésions du tube digestif et flore microbienne spéciale.

Plus récemment encore, Georges Bernard dans sa thèse sur l'élimination par l'urine du sous-nitrate de bismuth absorbé par la bouche, donne les résultats suivants : Réaction douteuse après ingestion de 10 grammes de sous-nitrate en une fois. Réaction positive sept heures après ingestion de 50 grammes en une fois. Au cours d'une absorption régulière quotidienne de 3 grammes de sous-nitrate pendant 3 semaines, il aurait constaté le passage du bismuth dans l'urine du 4^e jour après la première ingestion jusqu'au lendemain de la cessation de la série d'ingestions. Il ajoute, lui aussi, que des conditions microbiennes spéciales paraissent influencer l'absorption par la muqueuse digestive.

Enfin M. Milian, en préconisant l'association bismuth-calomel comme antispécifique à prendre par voie buccale, considère le sous-nitrate comme antidiarrhéique et ajoute qu'il n'a jamais pu retrouver de bismuth dans l'urine après usage de ce médicament.

Mais ce sont les injections de sels bismuthés qui ont surtout provoqué la recherche du métal dans l'urine.

Dalché et Villejean avaient déjà remarqué la teinte noirâtre que prenait quelquefois après leur émission les urines des malades au traitement bismuthé. Cette teinte était un précipité qui se déposait au fond du bocal.

Aubry trouve que le dépôt noirâtre était en réalité du sulfure de bismuth. Et cette constatation l'amena à rechercher systématiquement le bismuth dans les urines d'apparence normale de plusieurs malades en traitement. Il en trouva constamment.

Ce fut le point de départ de la recherche du bismuth après injection dont voici quelques résultats

MM. Jeanselme, Chevallier et Pomaret déclarent en 1922 à la Société de Dermatologie qu'ils n'ont pas trouvé de bismuth dans l'urine malgré 17 injections bi-quotidiennes de 0 gr. 10 d'un tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble.

Demélin, dans sa thèse, constate qu'il a mis en évidence le bismuth 18 heures après une injection intramusculaire de 0 gr. 20 de citrate de bismuth.

Bianquis, dans sa thèse, trouve que l'élimination après injection intra-veineuse d'un composé soluble (dérivé bismutho-benzoïque sulfité) atteint son maximum 3 à 4 heures après l'injection. Avec l'injection intra-musculaire, l'élimination commence vers la 2^e heure, atteint son maximum vers la 12^e heure et est encore nette le lendemain.

Spinetta relate que Milian et Cuny ont trouvé, 24 heures après injection d'un composé soluble (éther

de bismuth en solution aqueuse), que l'élimination atteint un $1/9$ de la quantité de métal injectée.

Enfin, Pautrier constate que l'élimination urinaire d'un sel soluble (tartro-bismuthate de sodium et de potassium en milieu soufré) est régulière et commence au bout de 4 à 8 heures pour les injections intra-musculaires. Elle est très nette au bout de 2 h. pour les injections intra-veineuses.

Les composés insolubles paraissent avoir sur le sujet qui nous occupe une littérature assez pauvre.

Aubry, avons-nous dit, a trouvé constamment du bismuth dans les urines des malades examinés ; mais il n'a pas écrit la date d'apparition.

Fournier et Guénot à propos du tartro-bismuthate indiquent, après injection de 20 à 30 centigrammes de sel, une élimination apparaissant 18 à 20 heures après la piqûre.

Ils ont retrouvé du métal 25 à 30 jours après la dernière injection d'une série contenant 2 gr. à 2 gr.50 de bismuth.

Demelin constate le bismuth dans l'urine 24 heures après injection d'un composé insoluble.

Milian et Cuny considèrent qu'après 24 heures, $1/25^e$ du métal est éliminé par l'urine.

En somme : recherches peu nombreuses et éparses.

Résultats qu'on ne saurait considérer comme susceptibles par eux-mêmes d'être généraux et définitifs.

On pourrait ajouter aussi qu'ils s'accordent mal avec certains cas de stomatites graves apparus brutalement à la fin d'un traitement par injections de sels insolubles, ou même plusieurs jours après.

OBJET DE CE TRAVAIL

C'est une mise au point de l'élimination urinaire des composés bismuthiques et une contribution à leur indication et à leur emploi thérapeutiques respectifs que sur les conseils de notre maître le Docteur Lacapère nous avons essayé d'établir.

Une partie de ce travail a, d'ailleurs, fait l'objet récemment d'une communication à la Société de Dermatologie en collagoration, avec MM. Lacapère et Bugeard.

Nous avons cherché à mettre en évidence le moment d'apparition du bismuth décelable, dans l'urine, après injections intra-veineuses, injections intra-musculaires et ingestions ; en utilisant comparativement des sels solubles et des sels insolubles.

Chemin faisant, nous avons pu constater aussi le mode et la durée de certaines éliminations.

Malheureusement, le nombre important d'examens d'urines nécessaires pour étudier une élimination a limité, dans une certaine mesure et plus que nous ne l'aurions désiré, la quantité de nos expérimentations. Du moins nous pensons que celles dont nous donnerons les résultats ne pèchent pas par la qualité.

Composés bismuthiques et Méthode de Recherches UTILISÉS

Le nombre des composés bismuthiques français actuellement en vente dépasse la trentaine.

Il eût été parfaitement impossible de tenter ne fût-ce qu'une seule série de recherches sur chacun d'eux.

Au demeurant, notre but n'était pas de faire une comparaison quelconque entre des composés commerciaux d'une même famille, mais entre les différents groupes de préparations les plus employées.

Parmi les composés actuellement en usage, il existe des sels minéraux et des sels organiques, soit insolubles soit solubles, le bismuth colloïdal, le bismuth précipité, et des associations de bismuth au mercure ou à l'arsenic.

Nous nous sommes adressés :

1° Pour les injections intra-veineuses :

A un tartro-bismuthate de sodium et de potassium soluble;

A un bismuth colloïdal.

2° Pour les injections intra-musculaires :

Aux deux composés solubles précédents et en outre :

A un bismuth précipité, en suspension en milieu isotonique;

A un tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en suspension huileuse;

A un iodo-bismuthate de quinine, en suspension huileuse;

A un oxyde de bismuth, en suspension huileuse;

A un phosphate de bismuth, également en suspension huileuse.

3° Pour les ingestions :

Au sous-nitrate de bismuth;

Au bismuth colloïdal;

A une association d'azotate de bismuth et de calomel.

D'autre part, nous nous sommes servis pour nos expérimentations des filles de notre service à Saint-Lazare qui n'avaient pas reçu auparavant de traitement bismuthé.

Leur jeunesse était un sûr garant du bon fonctionnement de leurs emunctoires; nous n'avons d'ailleurs pas trouvé d'albuminuriques parmi elles.

Enfin, pour éviter des erreurs grossières, les urines émises pendant les périodes mènstruelles ont été recueillies par sondage.

En possession des urines à examiner, il nous restait à faire la recherche par un procédé aussi précis que possible.

Les méthodes qui permettent la recherche du bismuth dans les matières organiques sont nombreuses.

Citons parmi les plus employées actuellement :

La réaction micro-chimique de Deniges, qui permet d'opérer directement sur le liquide à examiner.

La réaction au chlorure stanneux.

La réaction à l'hydrogène sulfuré.

La méthode électrolytique.

Nous n'en discuterons pas la valeur. Nous ne sommes pas chimistes, nous n'avons donc aucune qualité pour cela.

Notre camarade Bugeard a bien voulu mettre au point notre technique un peu hésitante au début; il nous conseilla d'employer la méthode qu'Aubry a décrite pour rechercher le bismuth dans les humeurs et plus particulièrement dans l'urine.

Cette méthode présentait pour nous un gros avantage : employée par la plupart de ceux qui, avant nous, ont cherché le bismuth dans l'urine, elle permettait de comparer les résultats obtenus de part et d'autre.

Aubry se sert d'un réactif indiqué par Léger en 1888, il a simplement substitué à la cinchonine de cet auteur le sulfate de quinine. Ce réactif est sensible au six cent millième.

Cependant on lui fait le gros reproche de n'être pas spécifique.

A la vérité : au contact des oxydants, il est décomposé et donne alors un précipité qu'un manque d'habitude peut, à la rigueur, faire confondre avec celui du bismuth.

D'autre part, le fer, l'antimoine et d'autres métaux peuvent également donner des précipités.

Ces causes d'erreurs doivent être évitées dans des manipulations correctes.

Nous avons opéré de la manière suivante :

Nous avons préparé un réactif frais pour chaque nouvelle série de recherches s'étendant sur une journée :

Dans 10 cm³ d'eau distillée, on verse un gramme de sulfate de quinine, on ajoute deux à quatre gouttes d'acide sulfurique, jusqu'à dissolution complète.

Le liquide présente alors une fluorescence bleue.

On ajoute ensuite deux grammes d'iodure de potassium, on complète à 100 cm³, la dissolution est immédiate : le réactif est prêt. Il a une teinte légèrement jaune.

On peut encore conserver séparément les deux solu-

tions de quinine et d'iodure de potassium et ne les mélanger qu'au moment de les utiliser.

Quoi qu'il en soit, il importe de se servir d'un réactif frais.

Nous avons ensuite traité les urines de la manière classique :

Prise d'essai cinquante à soixante centimètres cubes :

Evaporation et dessication à feu doux en présence de un gramme de nitrate d'ammoniaque (peu importe d'ailleurs la quantité exacte de ce sel), pour favoriser la destruction des matières organiques. La capsule est alors portée au moufle, chauffé au rouge sombre pour calcination complète jusqu'à cendres totalement blanches.

Pendant ces manipulations, le bismuth urinaire s'est transformé en nitrate puis en oxyde de bismuth très stable à la chaleur.

Les cendres sont reprises environ par quinze centimètres cubes d'une solution d'acide azotique à 10 0/0 portée à l'ébullition jusqu'à réduction des deux tiers, pour éliminer les vapeurs nitreuses.

La liqueur acidulée est enfin filtrée, puis refroidie. C'est après refroidissement seulement qu'on verse le réactif.

Au contact de la liqueur bismuthée, il se produit immédiatement un précipité rouge orange d'iodo-bismuthate de quinine.

Ce précipité a certains caractères qui le différencient de tous ceux que peuvent produire la décomposition du réactif par un oxydant : Il doit se produire instantanément. Il est rouge orangé — par conséquent ni rouge brique, ni jaune, ni brun — et quand la coloration n'est pas très intense, on distingue très nettement une prédominance du rose sur le jaune dans la teinte orangée.

D'ailleurs, pour ne pas faire d'erreur, il faut éviter le fer (et le sang), le cuivre, le plomb, l'antimoine ; par conséquent on ne doit jamais employer dans les manipulations d'instruments métalliques.

Il faut : utiliser un réactif frais ; chasser, dans la reprise des cendres par l'eau acidulée, les vapeurs nitreuses par une ébullition suffisante ; avoir soin de refroidir la solution à examiner avant d'opérer la réaction.

Il faut aussi éviter que des traces de bismuth ne restent dans les capsules et après nettoyage soigneux, on doit, avant une nouvelle recherche, faire un essai préalable à l'eau acidulée sur la capsule présumée propre.

Tous ces soins de manipulation ont une importance primordiale et nous n'avons eu garde de les oublier au cours des recherches que voici :

Voie Intraveineuse

OBSERVATION I.

V... *Jeanne*, 25 ans.

Reçoit une injection intraveineuse de 3 ampoules de bismuth colloïdal.

Soit 2 centigrammes 97 de Bismuth métal.

Avant l'injection (Recherche du Bi dans l'urine = 0
1/4 d'heure après l'injection =
1/2 heure après l'injection = + + + +
Une heure après l'injection = + + +
Six heures après l'injection = + + +
Vingt-quatre heures après l'injection ... = 0
Deux jours après l'injection = 0
Trois jours après l'injection = 0

OBSERVATION II

B... *Hélène*, 21 ans.

Reçoit une injection intraveineuse de 3 ampoules de bismuth colloïdal.

Soit 2 centigrammes 97 de Bismuth métal.

Avant l'injection (Recherche du Bi dans l'urine = 0
1/4 d'heure après l'injection = +
1/2 heure après l'injection =

OBSERVATION III

B... Alphonsine, 19 ans.

Reçoit une injection intraveineuse d'une ampoule de tartrobismuthate de sodium et de potassium soluble.

Soit 5 centigrammes de Bismuth métal.

Avant l'injection (Recherche du Bismuth

dans l'urine = 0

1/4 d'heure après l'injection = + + + +

1/2 heure après l'injection = + + + +

1 heure après l'injection = + + + +

Six heures après l'injection = +

Vingt-quatre heures = 0

Voie intramusculaire

1) *Sels solubles.*

OBSERVATION IV

C... Jeanne, 20 ans.

Reçoit une injection intramusculaire de trois ampoules de bismuth colloïdal.

Soit 2 centigrammes 97 de bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du Bismuth
dans l'urine = 0

1/4 d'heure après l'injection = 0

1/2 heure après l'injection = 0

1 heure = 0

Six heures après l'injection = 0

Vingt-quatre heures après l'injection... = 0

Trois jours après l'injection = 0

Devant ces résultats négatifs, nous avons pensé que la quantité de bismuth métal injectée était peut-être trop faible pour être décelable si l'élimination était un tant soit peu prolongée.

Nous avons donc injecté à une autre malade des quantités supérieures :

OBSERVATION V

L... Fernande, 25 ans.

Reçoit une injection intramusculaire de 9 ampoules de bismuth colloïdal.

Soit 8 centigrammes 91 de bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du bismuth dans l'urine	= 0
Six heures après l'injection.....	= 0
Le lendemain de l'injection.....	= +
Deux jours après l'injection.....	= +
Trois jours après l'injection	= +
Quatre jours après l'injection	= +
Cinq jours après l'injection	= 0

OBSERVATION VI

B... Marie-Louise, 23 ans.

Reçoit une injection intramusculaire de deux ampoules de tartro-bismuthate soluble.

Soit dix centigrammes de bismuth métal :

Avant l'injection : Recherche du bismuth dans l'urine.....	= 0
Le lendemain de l'injection	= +
Deux jours après l'injection	= +
Trois jours après l'injection	= +
Quatre jours après l'injection	= +
Cinq jours après l'injection	= +
Six jours après l'injection ..	= légèrement +

OBSERVATION VII

Trois malades qui avaient reçu chacune 25 à 40

centigrammes de Bismuth métal sous forme de bismuth colloïdal, en plusieurs injections intramusculaires régulières, ne présentaient plus trace de bismuth dans les urines trois semaines après la dernière injection.

2) *Sels insolubles.*

OBSERVATION VIII

L... Louise, 19 ans.

Reçoit une injection intramusculaire d'une ampoule d'iodo-bismuthate de quinine.

Soit 7 centigrammes 7 de Bismuth métal environ.

Avant l'injection : Recherche du bismuth	
dans l'urine	= 0
Le lendemain de l'injection	= 0
Deux jours après	= 0
Trois jours après	= +
Quatre jours après	= +

OBSERVATION IX

B... Berthe, 21 ans.

Reçoit une injection d'une ampoule de Bismuth métal précipité en suspension isotonique.

Soit environ 25 centigrammes de Bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du bismuth	
dans l'urine	= 0
1/2 heure après l'injection	= 0
1 heure après l'injection	= 0

Six heures après l'injection	= 0
Le lendemain de l'injection	= 0
Deux jours après l'injection	= 0
Trois jours après l'injection	= 0

Nous n'avions pas continué plus avant : persuadés, selon l'avis unanime des auteurs que le Bismuth des composés insolubles était décelable dans les urines 24 heures après l'injection, nous changeâmes de sujet.

OBSERVATION X

D... Louise, 28 ans.

Reçoit une injection intramusculaire de un centimètre cube 1/4 de Bismuth précipité en suspension isotonique. Soit dix centigrammes de Bismuth métal environ.

Avant l'injection : Recherche du Bismuth dans les urines	= 0
Le lendemain de l'injection	= 0
Deux jours après l'injection	= 0
Trois jours après l'injection	= 0
Quatre jours après l'injection :	= légèrement +
Cinq jours après l'injection	= +
Six jours après l'injection	= +

Ainsi nous n'avions pas trouvé de bismuth dans le cas précédent, probablement parce que nous n'avions cherché assez longtemps après l'injection.

Et comme la malade précédente avait reçu environ trois fois plus de Bismuth métal que celle-ci, il semble bien que la dose injective n'ait pas — pour les sels insolubles — d'influence sur l'élimination plus ou moins rapide du métal. Nous aurons l'occasion de le revoir tout à l'heure.

OBSERVATION XI

D... Marie, 29 ans.

Reçoit une première injection de un centimètre cube et demi de tartro-bismuthate de sodium et de potassium insoluble. Soit dix centigrammes de Bismuth métal environ.

Avant la première injection : Recherche du Bismuth dans l'urine = 0

Le lendemain de l'injection = 0

Deux jours après l'injection = 0

Trois jours après l'injection = 0

Quatre jours après l'injection = 0

Reçoit à ce moment une deuxième injection de 0 fr. 20 de Bismuth métal.

Cinq jours après la première injection :

Recherche du Bismuth dans l'urine.. = 0

Six jours après l'injection = 0

Dix jours après la première injection la malade reçoit une troisième injection de 0 gr. 20 de Bismuth métal.

Onze jours après la première injection :

Recherche du Bismuth dans l'urine.. = +

Le Bismuth n'a donc été décelable ici qu'entre le huitième et le onzième jour qui ont suivi la première injection.

OBSERVATION XII

R... Marthe, 24 ans.

Reçoit une injection de phosphate de Bismuth contenant dix centigrammes de Bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du Bismuth
dans l'urine = 0
Le lendemain de l'injection = 0
Deux jours après l'injection = 0
Trois jours après l'injection = 0
Quatre jours après l'injection = 0
Cinq jours après l'injection = 0
Sept jours après la 1^{re} injection : nouvelle injection
de 0 gr. 10 de Bismuth métal.
Neuf jours après la 1^{re} injection : Recherche du
Bismuth dans l'urine = 0
Dix jours après la 1^{re} injection : troisième injection
à la même dose.
Quatorze jours après la 1^{re} injection : Recherche
du Bismuth dans l'urine = +
Ici le Bismuth n'a été décelable qu'entre le neu-
vième et le quatorzième jour qui ont suivi la pre-
mière injection.

OBSERVATION XIII

V... Jeanne, 25 ans.

La malade de l'observation I ; chez qui le Bis-
muth colloïdal à la dose de 2 centig. 97 de Bismuth
métal donnait par voie intraveineuse une réaction
dans l'urine extrêmement forte une demi-heure
après l'injection.

Elle reçoit une injection intramuculaire d'une
ampoule d'hydroxyde de Bismuth.

Soit 32 centigrammes de Bismuth métal.

Deux jours après l'injection : Recherche du Bis-
muth dans l'urine = 0

Il s'agit, répétons-le, de la même malade qui élimine une petite quantité de sel soluble et garde une quantité importante d'un sel insoluble.

OBSERVATION XIV

J.... Henriette, 21 ans.

Reçoit une injection intramusculaire d'une ampoule d'hydroxyde de Bismuth.

Soit 32 centigrammes de Bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du Bismuth
dans l'urine = 0

Six heures après l'injection = 0

Le lendemain de l'injection = 0

Deux jours après l'injection = 0

Quatre jours après l'injection = 0

Nous arrêtons les recherches.

Elles sont reprises trois semaines plus tard :

La malade reçoit en dix jours trois injections d'hydroxyde de Bismuth (à 0 gr. 32 de Bismuth métal chacune).

Le lendemain de la dernière injection :

Recherche du Bismuth dans l'urine.. = 0

Quatre jours après la dernière injection = 0

Sept jours après la dernière injection, . = 0

(Dix-sept jours après la première).

OBSERVATION XV

Reçoit une injection intramusculaire d'hydroxyde de Bismuth.

Soit seize centigrammes de Bismuth métal.

Avant l'injection : Recherche du Bismuth
dans l'urine = 0

Le lendemain de l'injection = 0

Deux jours après l'injection = 0

Trois jours après l'injection = 0

Quatre jours après l'injection = 0

Cinq jours après l'injection = 0

Sept jours après la première injection la femme
reçoit une nouvelle injection d'hydroxyde conte-
nant cette fois 0 gr. 32 de Bismuth métal.

Trois jours après cette 2^e injection : Re-
cherche du Bismuth dans l'urine = 0

(Dix jours après la 1^{re} injection)

La malade reçoit alors en l'espace d'une semaine
deux nouvelles injections de 0 gr. 32 de Bismuth
métal chacune.

Le lendemain de la dernière injection :

Recherche du Bismuth dans l'urine .. = 0

(Dix jours après la première injection).

Quatre jours après la dernière injection = 0

Sept jours après la dernière injection. . = 0

(Vingt-quatre jours après la 1^{re} injection.

Voici donc une malade qui vingt-quatre jours
après sa première injection d'hydroxyde de Bis-
muth, et malgré trois nouvelles injections, ne pré-
sente pas dans l'urine de quantités de bismuth suf-
fisantes pour être décelées par le réactif d'Aubry.
C'est alors que, devant une élimination qui tardait
tant à apparaître, nous avons cherché si elle per-
sistait longtemps ; nous avons pris les urines de
trois malades :

OBSERVATION XVI

Il s'agit de trois malades ayant reçu en injection intramusculaire une série de dix à douze ampoules d'hydroxyde de Bismuth à la dose totale de 2 à 3 grammes de Bismuth métal.

La dernière injection de ces trois malades remonte à un, deux, ou trois mois.

1^{re} malade : Dernière injection il y a un
mois : Recherche du bismuth = +

2^e malade : Dernière injection il y a un
mois et demi = +

2^e malade : Dernière injection il y a trois
mois : Recherche du Bismuth = 0

Ainsi l'élimination de l'hydroxyde de Bismuth paraît tardive et lente, puisqu'on retrouve du métal dans l'urine six semaines encore après la dernière injection.

Voie Buccale

OBSERVATION XVII

R... Marie.

Absorbe entre les repas de midi et du soir en une fois, trois grammes de sous-nitrate de Bismuth en cachets : soit 2 gr. 30 de Bismuth métal.

Recherche du Bismuth dans la totalité des urines dès les 48 heures qui ont suivi l'ingestion = 0

OBSERVATION XVIII

G... Léa.

Absorbe entre le repas de midi et du soir quatre comprimés d'un mélange Bismuth Calomel, soit 1 gr. 38 environ de Bismuth métal.

Recherche du Bismuth dans la totalité des urines dès les 48 heures qui ont suivi l'ingestion = 0

OBSERVATION XIX

P... Lucie.

Absorbe quatre cachets de Bismuth colloïdal, entre le repas de midi et soir, soit environ 20 centigrammes de Bismuth métal.

Recherche du Bismuth dans la totalité des
urines dès les 48 heures qui ont suivi
l'ingestion = 0

2) La même malade prend alors pendant deux
jours consécutifs cinq cachets quotidiens soit : par
jour environ 25 centigrammes de Bismuth métal.

La recherche du Bismuth dans l'urine effectuée
pendant une semaine quotidiennement est demeu-
rée négative.

OBSERVATION XX

Enfin un malade a ingéré quotidiennement pen-
dant 20 jours deux comprimés d'un mélange Bis-
muth calomel soit en tout environ 15 grammes de
Bi-métal.

Deux mois après la dernière ingestion : aucune
trace de Bismuth dans l'urine.

Résultats obtenus

En résumé, nos recherches effectives ont porté sur plus de cent échantillons d'urine qui tous ont subi les manipulations soignées que nous avons indiquées d'autre part.

En rassemblant les résultats on constate que :

La voie d'introduction et la nature soluble ou insoluble des sels administrés créent des différences d'élimination du métal, importantes, quelquefois même considérables.

Les sels solubles. (Les résultats que nous avons obtenus avec le bismuth colloïdal nous autorisent à le considérer ici comme soluble).

Administrés par *voie intra-veineuse* à une dose de 3 à 5 centigrammes de bismuth métal, ils donnent lieu à une élimination très forte dès le premier quart d'heure qui suit l'injection. Elle diminue alors rapidement dès la première heure pour disparaître le jour même (bismuth colloïdal 3 centigr.) ou le lendemain (tartro-bismuthate soluble 5 centigr.).

La constatation de cette élimination brutale d'emblée et pratiquement immédiate s'accorde tout à fait avec le phénomène couramment observé du choc den-

taire qui suit souvent les injections intra-veineuses des sels de bismuth.

On l'attribue en effet, avec raison, semble-t-il, à une élimination massive et immédiate par les glandes salivaires.

Administrés *par voie intra-musculaire*, les deux mêmes sels que nous avons employés par voie endo-veineuse nous ont donné ici, mais avec une dose double, une élimination qui n'a débuté qu'environ 24 heures après l'injection. Elle a continué régulièrement pendant cinq jours (tartro-bismuthate soluble 10 centigr.) pour ne plus donner le sixième jour qu'une réaction colorée à peine marquée.

Le bismuth colloïdal (9 centigr.) nous a donné un maximum d'élimination deux jours après l'injection; avec disparition du bismuth décelable, dès le cinquième jour qui l'a suivie.

Enfin, trois malades qui avaient chacun reçu une série d'injections intra-musculaires de bismuth colloïdal présentaient une réaction urinaire négative trois semaines après la dernière injection. Ce n'est que la confirmation de ce qui précède.

Les sels insolubles.

Ici les résultats varient beaucoup d'un composé à l'autre. Mais tous se distinguent des sels solubles par une fixité beaucoup plus grande, partant une élimination tardive, malgré des quantités de bismuth métal employées, quelquefois importantes.

L'*iodo-bismuthate de quinine* injecté à la dose de 7 centigrammes de métal a donné une réaction positive trois jours après l'injection.

Ce résultat concorde avec des expériences déjà faites. On a montré, en effet, que l'*iodo-bismuthate de quinine* est un sel peu fixe qui — *in vitro* — se libère rapidement de son bismuth en milieu alcalin.

Il n'y a donc rien d'étonnant qu'il nous ait donné l'élimination la plus précoce.

Le *bismuth métal précipité* en suspension nous a paru se rapprocher sensiblement du précédent.

En effet une dose approximative de dix centigrammes de métal a donné lieu à une élimination douteuse quatre jours, et très nette cinq jours après la première injection.

Le *tartro-bismuthate d'esodium et de potassium* en suspension huileuse, 10 cg. de métal décelable dans l'urine qu'entre le huitième et le onzième jour après la première injection. Devant la persistance des réactions négatives, nous avons pratiqué deux autres injections de 0 gr. 20 de bismuth métal, avant l'apparition dans l'urine.

Le *phosphate de bismuth* ne s'est éliminé qu'entre le neuvième et le quatorzième jour.

Quant à l'*hydroxyde de bismuth*, il est apparu d'une fixité telle que vingt-quatre jours après la première injection (0 gr. 16 de métal) et malgré 3 nou-

velles injections (0 gr. 32 de métal chacune) nous n'en avons pas encore trouvé dans l'urine.

Mais nous en avons mis en évidence chez deux malades qui avaient reçu une série régulière d'injections correspondant à deux et trois grammes de métal :

Chez l'un d'eux, un mois après la dernière injection; chez l'autre, six semaines après la dernière piqure.

Nous avons aussi cherché le bismuth dans l'urine après *ingestion*.

Dans cette forme d'administration du bismuth :

Ou bien le métal est absorbé, versé dans la grande circulation et son élimination doit débiter au plus tard à la fin du travail digestif;

Ou bien il est absorbé, mais fixé par le foie, il ne quitte pas la circulation portale. On ne peut alors le voir s'éliminer que secondairement.

Ou bien il n'est pas absorbé mais rejeté en totalité par le foie. Nous avons déjà cité plusieurs opinions autorisées, sur l'élimination du sous-nitrate de bismuth pris par la bouche. Pour notre part, nos recherches nous autorisent à penser que, administré aux doses thérapeutiques préconisées dans le traitement antispécifique et réserve faite de certains états pathologiques du tube digestif qui peuvent favoriser son absorption, le bismuth ingéré ne passe pas dans l'urine. Et s'il en passe, la quantité est tellement minime qu'elle ne peut être décelée; elle est pratiquement négligeable.

CRITIQUE DES RESULTATS

A ces résultats, on peut objecter entre autres choses :

a) La technique fut insuffisante. Mais les manipulations faites comme nous l'avons décrit, nous ont permis d'éliminer les causes d'erreurs habituelles. Avant de faire des recherches en série nous nous sommes longuement essayés à leur mise au point.

Nous n'avons jamais trouvé d'erreurs dans nos examens témoins.

Jamais les résultats des réactions en série sur les urines d'un même sujet ne nous ont paru illogiques.

Nous avons fait sur un même sujet la preuve de la grande différence d'élimination d'un sel soluble et d'un sel insoluble. Nous avons, en définitive, toujours fini par retrouver du bismuth après injection d'un sel quelconque.

b) L'élimination a pu se faire par une autre voie que le rein. Seule une lésion bilatérale à laquelle nous ne pouvons pas songer, permettrait de l'expliquer. Dans ce cas, d'ailleurs, l'élimination n'aurait aucune raison d'apparaître tardivement.

c) Quelques séries d'expériences, souvent une seule, ne peuvent pas, pour un sel donné, permettre une conclusion d'ordre général. Sans doute, et nous n'avons pas cette prétention.

Il n'en n'est pas moins vrai : qu'il existe une grosse

différence d'élimination entre les sels solubles et tous les sels insolubles — même les moins stables — que nous avons employés. D'autre part, les résultats trouvés — en admettant qu'ils ne soient pas la règle — restent vrais pour certains cas; par conséquent leurs déductions thérapeutiques gardent leur valeur.

d) La sensibilité du réactif employé est insuffisante.

Il est possible qu'un procédé plus sensible permette un jour de trouver des éliminations infinitésimales.

Mais le réactif d'Aubry que nous avons employé a servi également à la plupart des recherches opérées avant les nôtres : la comparaison des résultats obtenus n'en a que plus d'intérêt.

C'est qu'en effet, ces résultats diffèrent très nettement. Si pour l'élimination des sels solubles, nous nous sommes bornés à préciser la rapidité et le rythme d'élimination;

Si pour l'élimination du bismuth après ingestion, nous confirmons les recherches récentes;

Par contre, nos résultats sur l'élimination des sels insolubles nous paraissent très différents de ce que nous avons lu jusqu'alors.

On s'accorde, en effet, à écrire que le métal des composés insolubles est décelable dans l'urine dès le lendemain de l'injection, quelquefois même dès la 12^e heure. Non seulement nous n'en avons jamais trouvé si tôt mais nous pouvons dire : *les sels*

insolubles peuvent ne s'éliminer d'une façon décelable dans l'urine que tardivement; quelquefois même après plusieurs injections d'une quantité totale de bismuth métal dépassant un gramme et il semble que la quantité injectée n'influence pas l'élimination.

Ces résultats contradictoires ne sont pas pour nous étonner : jusqu'alors, on considérait le bismuth comme décelable dans le liquide céphalo-rachidien au cours du traitement.

MM. Jeanselme, Delalande et Terris, dans un travail récent, prouvent qu'ils n'en ont jamais trouvé, malgré des recherches très nombreuses.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Bien entendu, nous n'apportons ici qu'une très modeste contribution à la mise au point de l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis.

Il va sans dire que l'étude expérimentale, mais surtout les résultats cliniques et sérologiques obtenus jusqu'ici, justifient d'abord la marche à suivre dans les multiples aspects de la maladie.

Au seul point de vue de l'élimination par l'urine :

Les sels solubles, étant donnée leur toxicité, doivent être employés à dose plus faible que les sels insolubles (5 cgr. par exemple). Mais les injections devront être rapprochées, sous peine — l'élimination étant très rapide — de n'administrer le médicament que par à-coups.

Les injections intra-veineuses devront être renouvelées tous les deux jours sans crainte d'accumulation et sans crainte, par là même, d'accidents toxiques graves, si les doses injectées sont faibles.

Les injections intra-musculaires pourront être plus espacées et n'être faites que tous les quatre ou cinq jours. Les doses employées peuvent être le double des injections intra-veineuses.

Il ne faut pas oublier que les sels solubles ne « tiennent » pas; ils pourront être administrés pendant longtemps, mais devront être suivis d'injections de composés insolubles beaucoup plus stables.

Les sels insolubles peuvent — avons-nous montré — ne s'éliminer que tardivement. Ce caractère remarquable de fixité les rend précieux pour les traitements de fond. D'autant plus que leur élimination pouvant persister pendant plusieurs semaines après la série d'injections permet un traitement espacé et facile.

Il semble même, d'après nos recherches, que les injections peuvent être réduites à une par semaine et que la quantité de métal injectée hebdomadairement ne doive pas être trop élevée pour cela.

L'élimination tardive des sels insolubles est, en effet, un facteur d'accumulation. Elle explique parfaitement les cas observés des stomatites graves à la fin d'un traitement ou même plusieurs jours après.

L'idéal serait peut-être de faire des injections espacées : hebdomadaires, décadaires ou plus encore.

Nous voulons dire, en effet, que : la solubilisation des sels insolubles et par suite leur élimination paraissent dues à des causes inhérentes à l'organisme du malade, mais surtout à la stabilité du sel employé. L'accumulation par suite d'injections répétées ou de teneur élevée ne paraît pas augmenter la rapidité de transformation du bismuth et semble, au contraire, prédisposer aux accidents toxiques par suite d'une solubilisation soudaine et massive.

Ceci nous amène à parler du traitement d'attaque par les sels insolubles.

Des observations très nombreuses en valent l'efficacité ; nous ne saurions les méconnaître.

On peut admettre que le bismuth agisse sans, pour cela, être éliminé immédiatement. En effet, la forme d'action du bismuth dans l'organisme n'est pas sa forme d'élimination.

Mais la question de la transformation du bismuth en molécules organiques est complexe et obscure. La preuve du passage du métal dans l'économie ne peut être donc faite que par son élimination.

Aussi, nous pensons que dans le traitement d'accidents aigus ou contagieux, on doit être très prudent quant à l'utilisation de certains sels insolubles, en particulier le tartro-bismuthate de sodium et de potassium et l'hydroxyde de bismuth. Leur valeur dans les traitements de fond n'en est d'ailleurs que supérieure.

Quant au traitement de la syphilis par le bismuth en ingestion chez les malades à tube digestif sain, il apparaît parfaitement illusoire.

Tout au plus, comme le dit M. Milian, joue-t-il, sous forme de sous-nitrate et associé au calomel, un rôle antidiarrhéique.



CONCLUSIONS

Etant donné, d'une part, le degré de sensibilité du réactif employé;

D'autre part, les composés bismuthiques qui ont servi à nos recherches,

Nous pouvons conclure :

I. — Après injection intraveineuse, l'élimination du bismuth par l'urine est pratiquement immédiate; elle atteint d'emblée son maximum, puis diminue rapidement. Elle est terminée en 24 à 48 heures pour 3 à 5 cgr. de bismuth métal. Les injections des sels solubles auront donc avantage à être répétées à faible dose tous les deux jours; elles pourront être continuées pendant longtemps sans crainte d'accumulation.

Elles devront être suivies d'injections de sels insolubles pour prolonger leur action.

II. — Après injection intramusculaire, l'élimination varie considérablement selon les composés injectés.

a) Composés solubles

Élimination dès le lendemain de l'injection; beaucoup moins accusée que par la voie intraveineuse, mais assez régulière et continue pendant cinq à six jours pour 10 cgr. de bismuth métal injecté.

Le mode d'emploi sera le même que précédemment; mais les injections devront être plus espacées.

b) Composés insolubles

Résultats tout à fait variables selon les composés :

Avec un iodo-bismuthate de quinine : élimination trois jours après l'injection;

Avec un bismuth précipité : élimination cinq jours après l'injection;

Avec un tartro-bismuthate de Na et de K : élimination entre le 8^e et le 11^e jour.

Avec un hydroxyde de bismuth : l'élimination n'était pas apparue 24 jours après la première injection et malgré plusieurs autres.

Ces résultats prouvent la possibilité d'éliminations tardives.

Ils permettent de penser que l'indication des deux premiers des sels précités peut être un traitement d'attaque; mais que celle des deux autres est, avant tout, le traitement de fond,

III. — Quant aux composés absorbés par la bouche, il nous a été impossible d'en trouver trace dans les urines. Cette voie d'introduction ne semble pas avoir d'intérêt thérapeutique.

Le Président,

JEANSELME.

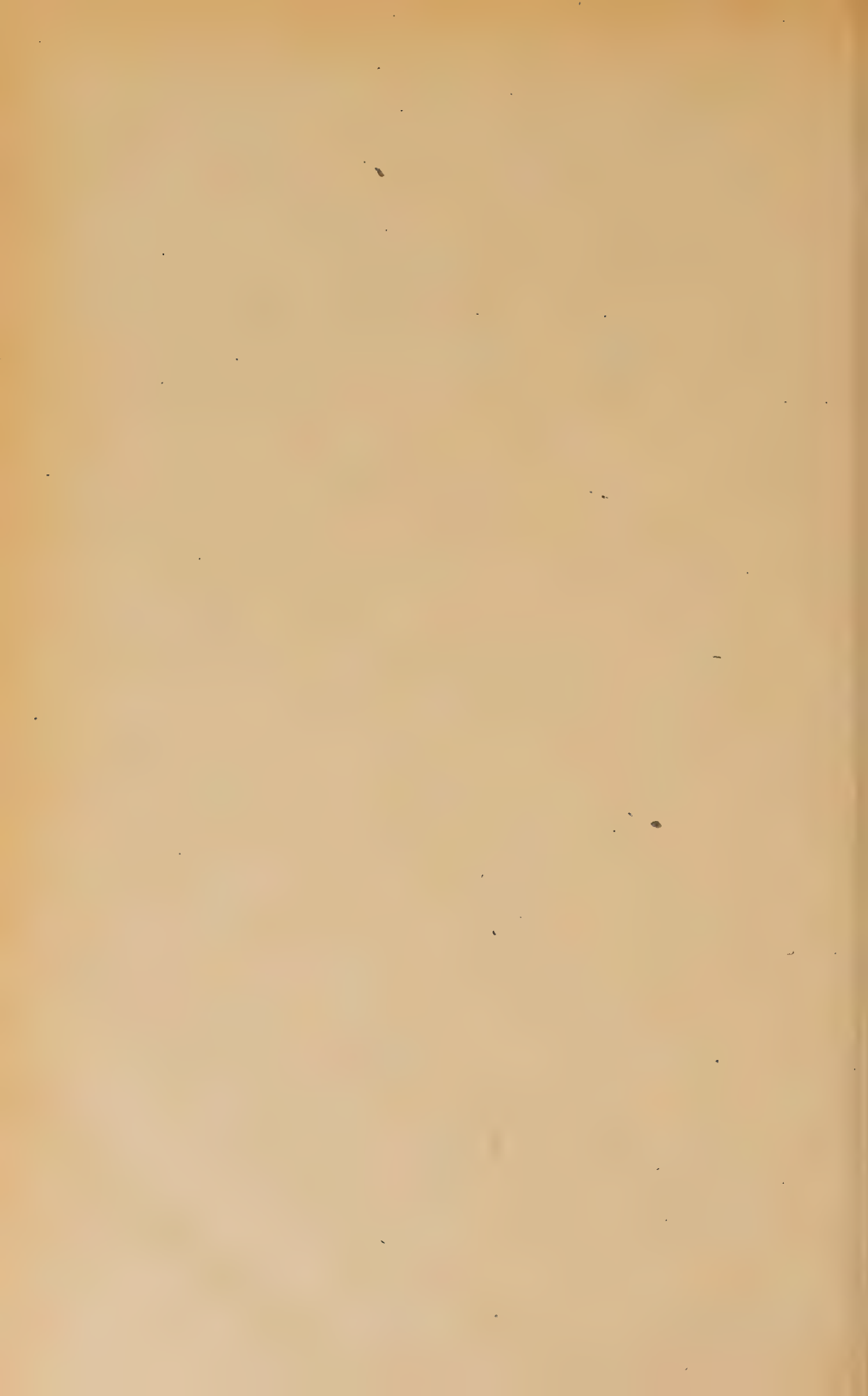
Vu le Doyen :

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur,

APPELL.



BIBLIOGRAPHIE

- Aubry. — Recherche du bismuth dans les humeurs
(Société de Pharmacie, 9 novembre 1921).
Recherche du bismuth dans l'urine
(Journal de Pharmacie et de Chimie,
1922).
- Balzer. — Expériences sur la toxicité du bismuth (So-
ciété de Biologie, 1889).
- Benech (J.). — Les injections intraveineuses de sels
de bismuth (Société de Médecine de
Nancy, 1922).
- Bergert et Mayençon. — Recherches du bismuth dans
les viscères et les humeurs
(Journal d'Anatomie de
Physiologie, 1873).
- Bernard G. — Thèse Paris 1923.
- Bianquis. — Thèse Paris 1922.
- Bideaux. — Thèse Paris 1917.
- Blum (L.). — L'action diurétique du bismuth (Société
de Biologie, 1923).
- Chassevant. — Dictionnaire de Physiologie. — Article
Bismuth.

Dalché et Villejean. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (Archives générales de Médecine, 1887).

— Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (l'empoisonnement chronique). (Bulletin général de Thérapeutique, tome 115.)

Delage. — Thèse Paris 1922.

Demelin. — Thèse Paris 1922.

Dessert. — Thèse Paris 1922.

Didry. — Thèse Paris 1922.

Fournier et Guenot. — Traitement de la syphilis par le bismuth (Bulletin de la Société de Dermatologie, 1921).

— Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis humaine (Société de Biologie, 1922).

Gérard et Daunic. — Sur la possibilité d'une intoxication lente, après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques de l'estomac. (Société de Biologie, 1897).

Ganassini. — Bulletin de la Société de Chimie et de Pharmacie de Milan, 1922).

Gouin. — Bulletin de la Société de Dermatologie, 1923.

Jeanselme, Chevallier, Pomaret. — Société de Dermatologie, 1922.

Jeanselme, Delalande, Terris. — Presse Médicale, mars 1924.

Labat et Pery. — Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 1923.

Lacapère, Galliot et Wallon. — Société de Médecine de Paris, 1922.

Lacapère, Restoux et Bugeard. — Société de Dermatologie, juin 1924.

Lèclercq. — Le sort du bismuth dans l'organisme. (Pratique Médicale Française, 1923).

Léger. — Sur une réaction caractéristique du bismuth (Journal de Pharmacie et de Chimie, 1888).

Milian. — Association de bismuth et mercure (Société Médicale des Hôpitaux, 1921).

Milian et Perin. — Stomatite bismuthique (Société de Dermatologie, 1922).

Parrant et Didry. — Société de Dermatologie, 1923.

Pautrier. — Dermatologie de Strasbourg, 1923.

Sezerac et Lovaditi. — Académie des Sciences 1921 et 1922. Société de biologie, 1922. Annales de l'Institut Pasteur, 1922.

Spinetta. — Thèse Paris, 1923.

Vallée et Dujardin. — Pratique Médicale Française, 1923.

Wallon. — Thèse Paris 1922.

— Bismuth et composés bismuthiques dans le traitement de la syphilis, Paris (Les Presses Universitaires de France 1923).

